

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

315

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DOUE Philippe

Né, le 7 Avril 1932

à PARIS (XVI^e)

Présentée et soutenue publiquement le 27 AVRIL 1959

**COMMENT MEURENT
LES LEUCEMIES MYELOIDES ?**

Président : Monsieur le Professeur G. MARCHAL

ANNÉE 1959

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
D O U E Philippe
Né, le 7 Avril 1932
à PARIS (XVI^e)

Présentée et soutenue publiquement le 27 Avril 1959

**COMMENT MEURENT
LES LEUCEMIES MYELOIDES ?**

Président : Monsieur le Professeur G. MARCHAL



- Georges DUMONT -
155, rue Nationale, 155
P A R I S - (XII^e)

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Quillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut.

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales ... Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopéd. (Enf.-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MAIHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..	ALAJOUANINE (T.)
Broussais	GENNES (L. de)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique médicales Lariboisière	SOULIE (P.)
Pitié	DREYFUS (G.)
St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)

Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	N....
	Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N....
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		N....
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARGETON (D.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
	GAUTHIER -VILLARS
	(Mlle P.) Pr.
Anatomie pathologique	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
	NEVOT (A.) Pr.
Bactériologie	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) Pr. POLONOSKI (J.) M. SCHAPIRA (G.), M.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.) M.
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	Ledoux-Lebard (G.)
Embryologie	Thuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) Pr. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) Pr. Corre-Hurst (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) Pr. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) Troyer-Rozat (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.) Pr. CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) Agr. Lortat-Jacob (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie-chirurgicale	

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	HARTMANN (L.)
	LÉPER (L.)
	MAURICE (J.)
	PLAS (F.)
	RICHET (G.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	Castaigne (P.) M.
Pathologie médicale	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	Pequignot (H.) M.
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
	JOSEPH (R.)
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R.)
	Mozziconacci (P.)
	Polonovski (C.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) Pr.
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.) Pr.
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) M.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	CERNEA (P.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.), M.
	GRELLET (M.)
	CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

	{	ABOULKER (P.)
	{	AMELINE (A.)
	{	HUGUIER (J.)
	{	LEGER (L.)
Clinique chirurgicale	{	OLIVIER (C.)
	{	PADOVANI (P.)
	{	POILLEUX (F.)
	{	ROUX (M.)
	{	VERNE (J.-M.)
	{	Hagueneau (J.) Pr.
	{	BOUDIN (G.)
	{	CONTE (M.)
Clinique médicale	{	DOMART (A.)
	{	MILLIEZ (P.)
	{	PERRAULT (M.)
	{	RAMBERT (P.)
	{	THIEFFRY (S.)
	{	TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	{	SEZE (S. de)
	{	GRASSET (J.)
	{	LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale	{	MAYER (M.)
	{	MERGER (R.)
	{	RAVINA (J.)
Clinique	{	DESVIGNES (P.)
ophtalmologique	{	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino- laryngologique	{	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	{	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	{	BARUK (H.)
Clinique urologique	{	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mlle HURE (A.)
	{ Mlle CHAINTREUIL (G.),
	{ Mme BEURLAND (H.),
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	{ Mlle GOICHON (A.-M.)
	{ Mlle DUMAITRE (P.),
Bibliothécaires	{ Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.)
	{ LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A MES PARENTS

En témoignage d'affection et de reconnaissance

A MA FEMME

A MES BEAUX - PARENTS

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur G. MARCHAL

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies du Sang

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Jui m'a inspiré ce travail

*Avec toute ma reconnaissance
pour son enseignement et la sollicitude
qu'il m'a toujours manifestée.*

A ses Assistants :

Monsieur le Docteur DUHAMEL

Monsieur le Docteur BILSKI - PASQUIER.

A mes Maîtres des Hôpitaux :

Monsieur le Doyen Léon BINET

Monsieur le Professeur QUENU

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur MARQUEZY

Monsieur le Professeur MOUSSOIR

Monsieur le Professeur WELTI

Monsieur le Professeur BOURGEOIS.

A. P. CORNET

Interne des Hôpitaux de Paris.

A mes Camarades :

Paul FREYSSELINARD

Jean BENOIST

INTRODUCTION

Aucun traitement ne s'est montré capable jusqu'ici d'enrayer un processus leucémique. Un diagnostic de leucémie équivaut à un arrêt de mort.

Toutefois, les traitements actuels donnent des résultats non négligeables. Il existe dans l'évolution de la leucémie myéloïde une longue phase thérapeutique durant laquelle le malade peut se croire guéri et mener une existence quasi normale.

Les symptômes pour lesquels il est venu consulter pour la première fois et lors des premières rechutes disparaissent, qu'il s'agisse le plus souvent de pesanteur de l'hypocondre gauche ou d'une déchéance de l'état général avec pâleur, dyspnée, amaigrissement. Rémission fonctionnelle allant d'ailleurs de pair avec la disparition des signes cliniques et la normalisation de l'hémogramme.

Les traitements prolongent la vie, surtout en allongeant les rémissions et en luttant contre les accidents aigus, particulièrement fréquents.

Mais il arrive une échecance fatale, soit que la rechute typique est devenue résistante à toute thérapeutique, soit au cours d'un tableau brutal, dont on doit s'attacher à déceler les signes annonciateurs le plus précocement possible. Ces malades sont dans un équilibre précaire ; leur organisme s'est épuisé, ils ne résistent pas aux moindres agressions. La leucémie, maladie du système, tend à envahir tout l'organisme et l'atteinte d'un organe vital marque la fin.

Ces faits laissent prévoir la variabilité des causes directes du décès des leucémiques myéloïdes. Dans certains cas, on ne trouve pas d'autres explications à la mort qu'une cachexie, un épuisement progressif. Mais ces cas vont en se restreignant, grâce à l'autopsie et à l'histologie. Et la cause finale du décès est généralement bien précisée.

CHAPITRE PREMIER

LEUCEMIES MYELOIDES NON ACUTISEES

Les cas de mort dans un tableau de leucémie myéloïde chronique sont rares, moins de 5 % selon P. E. WEIL.

Mais il faut donner du mot chronique :

— une définition hématologique, avec un sang ne contenant pas plus de 1 à 2 % de myéloblastes, ou même jusqu'à 10 %, une moelle identique, au moment de l'épisode terminal. Mais comme nous le verrons, cette définition n'est pas toujours suffisante. Il est des cas de discordance entre le laboratoire et l'aspect clinique.

— une définition du caractère évolutif, la maladie évoluant depuis des mois, voire des années, suivie, dûment diagnostiquée. Une leucose myéloïde avec formule typique qui évolue en deux ou trois mois est classée dans les formes aiguës. Et ce simple critère n'est pas très satisfaisant pour l'esprit non plus car on n'est jamais sûr qu'il ne s'agisse pas d'un diagnostic tardif.

D'ailleurs, dans la majorité des cas, le stade chronique est bien signé par l'absence de myéloblastes, le stade aigu par l'apparition de ces éléments.

1) LES HÉMORRAGIES.

Chez les leucémies myéloïdes banales, sans hémorragies, les épreuves de l'hémostase sont souvent normales. Toutefois on peut trouver des perturbations qui signent une prédisposition aux hémorragies.

a) Les plaquettes :

La thrombocythémie est habituelle. Des chiffres de 400 à 800.000 ne sont pas rares ; on note parfois des chiffres énormes : 850.000 dans un cas de Mouzon, 1.022.000 (Borgeson) et même 1.600.000 (R. Levy). On note une certaine anisocytose, des formes de grande taille ;

b) **Les épreuves de la coagulation** présentant des anomalies sont le plus souvent :

— le temps de QUICK, avec abaissement du taux de prothrombine de 80 à 50 %. Notre Maître, le Professeur Marchal, a montré, avec son collaborateur Samama, que l'élément du complexe prothrombique le plus souvent abaissé était la proaccélélerine.

— **le thromboélastogramme** montre un étranglement curviligne et précoce, étudié et appelé par G. Marchal et M. Leroux « image en goulot », que l'on peut interpréter comme une fragilité particulière du caillot, un arrachement partiel de ses fibres.

Les hémorragies sont fréquentes ; ce sont elles, parfois, qui révèlent la maladie, surtout sous forme d'hématomes. Quand elles se produisent, comment varient les épreuves de laboratoire ?

Elles sont parfois un retard sur la clinique.

Les tests de l'hémostase montrent l'aspect général d'une hémogénie. Ces tests varient d'un malade à l'autre et surtout en fonction du jour du prélèvement, d'autant qu'un traitement transfusionnel vient les perturber :

- le temps de coagulation est normal,
- le taux du complexe prothrombinique varie peu par rapport aux examens antérieurs assez récents que l'on peut posséder. Mais il est des cas avec allongement du temps de QUICK notable,
- le temps de saignement est allongé,
- le nombre de plaquettes est augmenté dans la plupart des cas. La rétraction du caillot examinée en tubes, peut se modifier sans variation notable des plaquettes. Reste à souligner l'intérêt de pratiquer la numération et les tests le même jour, au moment d'un certain état très labile.

La consommation de prothrombine paraît une épreuve fidèle, restant longtemps perturbée.

En clinique, les plus fréquentes hémorragies sont les hématomes sous-cutanés, les épistaxis et les gingivorragies. Elles provoquent peu souvent la mort, à moins qu'il s'agisse d'hémorragie cérébrale ou méningée.

Si un hématome survient, il faut se garder de l'inciser, car alors l'hémorragie se poursuit et le malade meurt d'hémorragie externe. Dans un cas d'Olmer, le malade succomba car l'hématome, non bridé, arriva à s'étendre considérablement.

Des hémorragies mortelles sont aussi parfois déclenchées par un traumatisme ou une intervention chez un leucémique méconnu, d'où le danger des extractions dentaires, qui peuvent être suivies d'hémorragies aussi irréversibles que chez un hémophile.

Des hémorragies mortelles dues à un syndrome fibrinolytique aigu ont été également signalées.

Dans un cas de Giraud, Cazal, Latour, le fibrinogène était tombé à 0,50 g/l ; on notait une fibrinolyse totale en trois heures, une fibrinogénolyse totale en quatre heures. La fibrinopénie était secondaire à la fibrinogénolyse, elle-même sans doute due à l'insuffisance d'antifibrinolyse.

Cooperberg et Neman en ont étudié un autre cas. Facchini et Tucci rapportent deux cas où le syndrome fibrinolytique s'accompagnait d'une altération du facteur IX (globuline antihémophile B ou PTC).

Hillstead a étudié trois cas avec troubles hémorragiques correspondant à une élévation des éléments différenciés et l'auteur évoque la possibilité que des ferments protéolytiques de ces éléments différenciés soient responsables de la diminution du fibrinogène et d'autres facteurs, en particulier la proaccélérine,

2) LES THROMBOSES.

Les « thromboses » observées, pouvant revêtir l'aspect de « phlegmatia alba doleus », de thrombose des veines du cordon avec tuméfaction du scrotum, ou, plus particulier, de priapisme leucémique, ne sont pas des phlébites mais des oblitérations veineuses par amas leucocytaire (caillots blancs d'Aubertin). Elles sont donc exceptionnellement mortelles. La paroi vasculaire est intacte.

Cette agglomération de leucocytes adhérant fortement à la paroi, explique que ces complications veineuses ne soient pas emboligènes ; elles sont le fait de leucémie à leucocytose très élevée.

Aubertin a insisté sur la mort par thromboses multiples, veineuses et intra-cardiaques survenant particulièrement au cours d'infections suppurées : complication à vrai dire extrêmement rare. Il a insisté également sur la fréquence des thromboses cliniquement latentes, véritables surprises d'autopsie. Ainsi s'éclaire la cause d'assez nombreuses morts très rapides et inexpliquées par les seules données de la clinique.

3) LA RUPTURE DE LA RATE.

Cette complication est exceptionnelle. On n'en trouve aucun cas dans la littérature française de 1928 à 1956.

Elle se produit spontanément ou après un traumatisme minime. Elle se traduit par des signes d'hémorragie interne. Dans le cas de Beaujard et celui de Warthin, la splénectomie fut suivie de mort rapide. Dans le cas de Benhamou, l'évolution se poursuivait après l'intervention depuis deux ans déjà.

4) LES INFECTIONS.

Elles sont fréquentes, de gravité notable, mais n'entraînent pas toujours un pronostic fatal. Si la maladie évolue déjà depuis plusieurs années, le malade semble avoir d'autant moins de résistance.

Toute infection peut être grave. On connaît l'exemple de la vaccine qui a entraîné la mort dans plusieurs observations (Ramond, Clerc).

L'infection produit des modifications paradoxales de la formule sanguine. On assiste habituellement à une chute de la leucocytose qui, chez l'un des malades que nous avons observé, tombe de 15.000 à 7.000, chez un autre jusqu'à 1.000 globules blancs, chute se faisant surtout aux dépens des myélocytes, car on voit augmenter le pourcentage des polynucléaires neutrophiles, qui diminuent considérablement en nombre absolu. On peut, pour expliquer cette chute, faire appel à un phénomène de leucolyse due à l'action des toxines bactériennes.

Ces modifications s'accompagnent parfois d'une diminution du volume de la rate.

On a parfois signalé un défaut de gamma-globulines dans le sérum des leucémies myéloïdes, diminution prononcée ou absence complète (Capone, Rossi), décelée par la pratique systématique d'électrophorèses et responsable d'infections particulièrement traitantes et récidivantes. Cette cause est moins souvent constatée que dans la leucémie lymphoïde.

Les infections les plus souvent observées sont : la grippe, la bronchopneumonie, la pneumonie, la pleurésie purulente. Parfois, on assiste à une septicémie.

La tuberculose chronique se voit quelquefois.

La tuberculose granulique est assez fréquente.

Chez l'une des malades du Professeur Marchal, la tuberculose fut une surprise de l'autopsie. Il s'agissait d'une tuberculose généralisée à tous les organes : foie, rate, poumons et moelle étaient bourrés de nodules caséeux et de B. K. Cette invasion miliaire avait été déclenchée par la corticothérapie instituée lors de poussées subaiguës.

5) ACCIDENTS IMPUTABLES AU TRAITEMENT DE LA FORME CHRONIQUE.

Les traitements comportent des effets indésirables. Mais il est toujours difficile d'analyser la part qui revient à la maladie et celle des inconvénients thérapeutiques.

Le médecin est obligé de prendre certains risques, tout en s'efforçant de se tenir dans la marge des résultats favorables.

Au cours de la radiothérapie.

Une **leucémie** peut apparaître. Mais il est exceptionnel de voir une agranulocytose, si la radiothérapie a été contrôlée par des hémogrammes chaque semaine.

L'**anémie des rayons** est particulièrement redoutable. On doit faire des examens sanguins répétés. Cette anémie apparaît progressivement, mais aussi parfois brusquement. Elle témoigne d'une atteinte médullaire plus ou moins destructrice.

Les **accidents hémorragiques** sont rares, apparaissant au cours de pancytopenie (anémie, neutropénie, thrombopénie), et pouvant être le fait aussi bien d'une radiothérapie localisée splénique que générale, comme l'ont rapporté les Professeurs G. Marchal, P. Fiesinger et Aubertin.

Quant à la poussée aiguë myéloblastique, on ne peut dire si elle est en rapport avec le traitement ou avec l'évolution habituelle de la maladie.

Avec le P 32 les accidents sont identiques.

L'aplasie médullaire est particulièrement grave ; elle est à éviter par des examens répétés.

L'uréthane, presque abandonnée actuellement, a été tenue responsable de quelques accidents : hyperplaquettose prédisposant aux thromboses, aplasie médullaire, myéloblastose.

Dameshek a signalé des cas d'hypertension intra-crânienne avec baisse de l'acuité visuelle et œdème papillaire.

Le mylérane, d'après une étude de J. Bernard, Mathé et Najean semble remarquablement bien supporté.

L'accident le plus fréquemment observé est une thrombopénie avec hémorragies d'ailleurs bénignes cédant en général à l'interruption du traitement et à quelques transfusions. Néanmoins, un traitement au mylérane insuffisamment contrôlé peut dépasser son but et provoquer une pancytopenie par inhibition ou hypoplasie médullaire.



CHAPITRE II

LEUCEMIES MYELOIDES AIGUES (OU ACUTISEES)

A. - DIFFERENTS TYPES

Puisque dans la grande majorité des cas les leucémies myéloïdes meurent dans un tableau aigu, il apparaît essentiel dans cet exposé d'étudier les différents aspects de ce tableau, les signes cliniques et hématologiques qui permettent au praticien de soupçonner une acutisation et de redouter une fin prochaine.

1) AU POINT DE VUE CHRONOLOGIQUE :

Le moment de l'évolution où il faut discuter si l'on se trouve devant une forme aiguë, apporte déjà un élément important de pronostic.

On peut distinguer :

a) **Des formes à marche rapide** d'emblée, décrites par Sabrazès, évoluant en quelques mois, malgré l'absence de leucoblastes dans le sang. Il nous faudra d'ailleurs revenir sur la définition hématologique.

Dans les deux cas d'Aubertin, on note une température élevée, l'importance des douleurs osseuses, de la céphalée, l'apparition de névrites, d'une rétinite, d'hémorragies labyrinthiques et d'asthénie profonde.

Dans un cas de Bousser, une anémie à un million était apparue et l'on pouvait craindre une poussée aiguë. Ce n'est que deux mois plus tard que les myéloblastes à 36 % apparurent dans le sang, confirmant le diagnostic.

Dans le cas de Bethoux, Seigneurin et Cau, le malade, qui présentait un tableau hémorragique, décède en quinze jours dans un coma, peut-être pensent-ils, d'une hémorragie diffuse cérébro-méningée.

Benhamou signale des cas avec température à 39-40° irrégulière, anarchique, évoquant paludisme ou Kala-azar dont ils étaient pourtant indemnes.

Deux cas du Professeur Marchal montraient :

- dans l'un, le retard de deux mois des examens sanguins sur la clinique, caractérisée par l'apparition de ganglions cervicaux, d'acné surinfecté ayant pris l'aspect d'un eczéma suintant ;
- dans le deuxième, une température élevée, anémie et énorme rate avec cachexie rapide, progressive, intense, les myéloblastes n'ayant pas dépassé 4 %.

Toutes ces observations montrent qu'il faut toujours faire une réserve sur le pronostic de durée évolutive possible et qu'on ne peut s'en référer seulement au laboratoire. On ne saurait toujours affirmer que cette brièveté d'évolution n'est pas due à un diagnostic tardif. Ce qui d'ailleurs ne change rien au problème qui se pose quand on voit le malade pour la première fois, à savoir s'il faut entreprendre un traitement de leucémie myéloïde chronique ou aigu.

b) La poussée aiguë précoce :

Un fort pourcentage de myéloblastes avec tableau clinique aigu peut se rencontrer, soit au début de la maladie, soit dans les premiers mois. Cette poussée commande alors l'arrêt du traitement habituel de la forme chronique. L'intérêt de ces poussées est en effet de pouvoir être souvent stoppées par une thérapeutique adéquate :

- L'hormonothérapie à haute dose, cortisone : 1, 2 et même quelquefois 3 g. par jour, ou delta cortisone au taux de 200 mg. Le résultat est souvent spectaculaire. En très peu de temps, parfois en 24 heures, la température tombe. Puis la splénomégalie regresse, les forces reviennent. La leucocytose tombe, les myéloblastes disparaissent. Cette amélioration est d'ailleurs parfois passagère. Et il faut souvent reprendre ou poursuivre longtemps le traitement, en baissant progressivement les doses.

G. Marchal a observé des rémissions de cinq et six mois avec des doses moins élevées de cortisone.

La 6 mercaptopurine (purinethol) a une action plus lente, en 20 à 25 jours, s'exerçant plus nettement sur le sang et la moëlle, que sur les signes cliniques. La rate ne regresse que lentement.

On utilise la voie orale, à raison de 2 mg, 5 par kilogramme de poids et par jour. Les doses peuvent être augmentées à 4 ou 5 mg. sans inconvénient notable.

Dans l'ensemble, le médicament est très bien supporté. La leuco-neutropénie est fréquente. La leucopénie ne semble pas contre-

indiquer la poursuite du traitement. Sur douze cas traités, Burchenal a eu onze rémissions satisfaisantes, J. Bernard, sept sur huit.

L'association de la 6 mercaptopurine à la cortisone est une thérapeutique certainement favorable. Pour Burchenal cependant, il semble qu'il faille préférer une administration séparée. Le choix dépend de la gravité du tableau clinique.

- Les transfusions constituent une médication d'appoint indispensable pour des malades le plus souvent anémiés. Elles se font à la demande.

En général, on associe ces trois thérapeutiques. Ainsi on arrive à passer un cap difficile et à replacer la maladie en son plan chronique.

c) **La poussée aiguë tardive :**

Poussée le plus souvent terminale. C'est la façon habituelle de mourir des leucémies myéloïdes, dans l'immense majorité des cas (P.-E. Weil).

2) **SUR LE PLAN HEMATOLOGIQUE.**

a) **Classiquement** donc, l'acutisation est signée par l'apparition de myéloblastes dans le sang, avec un pourcentage de plus de 10 %.

Le pourcentage, variable de 10 à 90 %, n'a pas d'ailleurs une très grosse valeur pronostique. Tout dépend surtout des éléments du tableau dramatique contre lequel on a à lutter.

Une myéloblastose à 50 ou 80 % ne dure en général que peu de jours. Mais avec 20 %, la maladie peut évoluer vers la mort en aussi peu de temps, si le malade présente, par exemple, un syndrome hémorragique généralisé.

Si les lames apparaissent assez monotones, il n'y a pas de hiatus leucémique. En dehors des myélocytes et des myéloblastes, on trouve le plus souvent un faible pourcentage de promyélocytes et de métamyélocytes.

La ponction médullaire offre l'intérêt de montrer souvent un stade encore plus jeune, avec leucoblastose presque pure.

La leucocytose est très variable pouvant atteindre des chiffres énormes comme 500.000, souvent plus modestes de 30 à 50.000 et même abaissés au-dessous de 5.000 par mm³.

b) **Il est des formes leucopéniques** en dehors de toute influence radiothérapique.

Dans un cas de Bousser, cette leucopénie à 2.400 s'accompagnait d'une anémie à 1.800.000, d'une thrombopénie.

Mais il est parfois difficile de dire si cette leucopénie n'est pas en rapport avec une infection.

Dans un cas que nous avons observé, la leucocytose était tombée à 7.000. Le malade présentait une température à 40° et l'on pouvait discuter d'une grippe, une épidémie sévissant dans la salle.

Cette forme leucopénique ou à faible leucocytose comporte le même pronostic fatal.

c) **Leucémie myéloïde aiguë :**

Comme nous l'avons vu au chapitre du critère évolutif, il est des **formes myélocytaires pures** à marche rapide. A l'inverse, il arrive que l'on trouve un pourcentage assez important de myéloblastes et l'on a la surprise de voir l'évolution se poursuivre longtemps, plus qu'on ne l'espérait. Entre la forme aiguë et la forme chronique, il est toute une **gamme de formes de transitions**.

Ces formes ont l'intérêt, entre autre, de relier entre elles deux variétés de leucoses et de montrer qu'il s'agit, au fond, d'une même pathogénie. La difficulté consiste dans le classement et à savoir jusqu'à quel point on a le droit de parler de leucémie myéloïde dans toutes ces formes.

On peut les appeler leucémies myéloïdes aiguës ou leucémies aiguës à forme myéloïde.

Formule mixte, avec myélocytes entre 20 et 10 %, mais présence de cellules souches en proportion élevée. Il faut être sûr d'ailleurs qu'on ne se trouve pas tout simplement en face d'une poussée aiguë banale de leucémie myéloïde.

Pour certains, Naegeli, Mallarmé, les cellules observées sont en fait altérées, atypiques et, à un examen attentif, ne rappellent que de loin les myélocytes et les myéloblastes. Ils proposent les termes de paramyélocytes.

De cet argument cytologique, Poinso, Bondil, Payan et Redar concluent que ces leucoses doivent être dissociées du cadre des leucémies myéloïdes.

Mais dans d'autres observations, où l'on s'est attaché à rechercher ces caractères cytologiques particuliers, les myélocytes avaient leur aspect habituel (G. Marchal).

Il est à noter que les examens médullaires ont le pas sur le frottis sanguin. Si l'on trouve, comme cela arrive parfois, un fort pourcentage de myélocytes dans le sang mais par contre surtout des leucoblastes dans la moëlle, il s'agit d'une leucose aiguë.

d) **La poussée de basophilie :**

On observe fréquemment, au cours des leucémies myéloïdes, un pourcentage de 6 à 15 % de basophiles. C'est la basophilie la plus importante de toutes les leucémies. L'augmentation de cette basophilie au delà de 20 % est d'un fâcheux pronostic, même si la myélo-

blastose reste discrète. Elle signe une poussée aiguë. On peut discuter les élévations les plus modérées et temporaires de basocytes. La forte augmentation des basocytes présente la même valeur pronostique que celle des myéloblastes (P. Chevallier et Morinone).

Dans un cas observé dans le service du Professeur Marchal, on trouvait, depuis quatre mois, 20 à 25 % de basophiles avant la poussée myéloblastique terminale.

e) La cryptoleucose à mégacaryocytes :

Cliniquement, il s'agit de leucémies myéloïdes compliquées d'une acutisation brusque, avec l'apparition d'accidents foudroyants, principalement hémorragiques.

Un malade du Professeur Marchal, traité depuis quatre ans, décède en trois jours, présentant une augmentation rapide et considérable de la rate et du foie, une température à 39°, une asthénie marquée. On notait une hyperplaquettose à 600.000 dont 6 % de grande taille, pas de troubles de la coagulation, une leucocytose à 53.600 avec 19 % de myéloblastes. Décès si rapide qu'aucune autre manifestation n'avait pu se produire.

Le Professeur Marchal en a observé dix autres cas. Ils présentent le plus souvent des hémorragies, gros hématomes sous-cutanés, hématomés massives, l'un une péritonite avec purpura viscéral, l'autre une apoplexie des surrénales, enfin un infarctus mésentérique. L'hyperplaquettose n'est pas constante.

On se trouve là encore devant une forme où la myéloblastose est discrète contrastant avec l'évolution suraiguë.

C'est l'autopsie qui fait le plus souvent le diagnostic en montrant une métaplasie myéloïde globale de tous les organes avec ses myéloblastes, myélocytes, polynucléaires neutrophiles et érythroblastes. Mais, fait caractéristique, on note l'abondance des mégacaryocytes. Mégacaryocytose telle qu'elle se substitue presque quelquefois à la métaplasie myéloblastique.

Dans de tels cas, on n'a pas le temps d'entreprendre une thérapeutique efficace. Le Professeur Marchal rapporte pourtant un cas où grâce au myélogramme et à une ponction splénique, le diagnostic a pu être fait très précocement et où un traitement intensif par la cortisone ramena l'évolution à un mode chronique.

3) SUR LE PLAN CLINIQUE.

C'est surtout l'examen clinique méthodique qui devra s'attacher à rechercher les signes d'une poussée aiguë.

L'équilibre du leucémique est toujours instable et toute modification, qu'il s'agisse aussi bien de troubles fonctionnels, de fléchissement de l'état général que de signes objectifs, doit faire craindre une reprise évolutive.

L'atteinte de l'état général est quasi constante, plus ou moins intense. Le malade peine de plus en plus à poursuivre ses occupations. La dyspnée, l'asthénie, l'anorexie, peuvent devenir extrêmes ; il y a souvent amaigrissement.

La température doit être prise régulièrement matin et soir et notée. Elle s'élève progressivement en escaliers à 39-40°, mais assez rapidement en deux à six jours. C'est dire que cette fièvre n'attire pas toujours l'attention en premier lieu. Dans nombre de cas, le malade est déjà hospitalisé quand elle se manifeste.

La splénomégalie est le signe majeur de la leucémie myéloïde. Au cours de l'évolution, grâce au traitement, la rate disparaît complètement et tend à réapparaître quelques mois plus tard. Ensuite, elle ne disparaît plus complètement et grossit de plus en plus vite.

La splénomégalie fait donc partie du tableau de la poussée aiguë, mais elle n'est qu'un élément d'orientation relatif.

Chez un malade consultant souvent, on pourra être frappé par son développement beaucoup trop rapide, par son énorme volume dépassant l'horizontale ombilicale, atteignant souvent l'épine iliaque antéro-supérieure, et même le pubis, entraînant une gêne fonctionnelle marquée.

A l'inverse, il est des formes sans splénomégalie décelable en clinique (P.-E. Weil, G. Marchal, Bousser).

Dans un cas de Bousser, l'évolution se poursuivait cinq mois avant que la rate apparaisse et son apparition correspondait à la poussée terminale.

Dans celui de Bethoux, Seigneurin et Cau, il n'y eut pas de splénomégalie, mais le malade décéda très vite dans un coma, peut-être d'origine hémorragique cérébro-méningée.

De même dans un cas de Druetz et Dustin, avec décès rapide par hémorragie rectale.

Ces formes n'ont donc pas un meilleur pronostic.

Les adénomégalias.

En règle générale, il n'y a pas d'adénopathie dans la leucémie myéloïde au stade chronique. Si des ganglions apparaissent, c'est peu avant la mort. Telle était l'opinion de Naegeli dès 1931, puis de Hirschfeld, de Heilmeyer.

D'exceptionnelles hypertrophies ganglionnaires peuvent cependant apparaître (P.-E. Weil, Ischwall). Frank en notait dix cas dans la littérature en 1951.

Le syndrome adéno-splénomégalie est l'un des meilleurs critères cliniques de l'acutisation.

A l'autopsie, ces ganglions sont constitués par une nappe uniforme de petites cellules hyalines d'aspect embryonnaire et qui

correspondent à des myéloblastes contractés. On peut trouver aussi des myélocytes, des polyéosinophiles, des normoblastes et des mégacaryocytes.

Les altérations métaplasiques montrent bien le passage à la leucose aiguë.

L'apparition d'adénopathies superficielles est donc d'un fâcheux augure.

Un cas exceptionnel doit être distingué : une adénomégalie isolée, qui évolue vers la suppuration.

Dans un cas que nous avons observé, il s'agit d'un ganglion cervical inférieur, apparu depuis un mois, devenu fluctuant trois jours avant le décès.

Les localisations cutanées.

Les accidents cutanés ou myélodermies, sont rares dans la leucémie myéloïde chronique. Selon Freeman, 1 % des cas. Ils prendraient plutôt le type multinodulaire ou tumoral.

Mais on peut voir aussi des formes papuleuses ou vésiculobulleuses.

La tendance extensive, l'apparition d'aspect d'érythrodermie, d'eczéma suintant est de fâcheux pronostic. Ces lésions peuvent se surinfecter. De toute façon, elles annoncent l'acutisation.

Les douleurs osseuses.

Elles sont aussi un signe péjoratif, car elles manquent habituellement dans cette leucémie.

Il peut s'agir, soit de douleurs spontanées dans les membres au niveau des épiphyses des os longs, soit de douleurs provoquées à la pression du sternum à l'union du corps de l'os et du manubrium.

Ces douleurs assez rares ont été signalées par G. Marchal et par P. Chevallier.

Les hémorragies.

L'apparition d'hémorragies est, par contre, fréquente. Ce sont souvent elles qui amènent l'hospitalisation.

On sait qu'elles surviennent aussi au cours de la forme chronique. Mais elles entraînent des examens sanguins et conduisent donc au diagnostic. Elles vont se montrer particulièrement importantes et rebelles dans le tableau clinique de l'acutisation.

L'anémie.

On est frappé d'emblée par la pâleur du malade, la décoloration des muqueuses et des conjonctives.

L'anémie, de 2.500.000 à 1.500.000 est quasi constante. Elle se révélera souvent assez réfractaire.

Autres manifestations.

Dans quelques cas d'espèce enfin, la forme aiguë a été révélée par une localisation inhabituelle.

Ce sont, par exemple :

- un cas de Dawes et Levène simulant une sinusite frontale aiguë ;
- un cas de Charest et Holt, simulant une appendicite aiguë ;
- un cas de Fruhling, Blum et Mantz, dont le premier signe fut une hémorragie génitale ; on retrouva une infiltration leucémique massive du col utérin ;
- un cas de pseudo-cirrhose du foie (Danopoulos et Angelopoulos) avec une ascite considérable, due à une compression forte par des symphyses scléreuses entre le hile du foie et les autres organes, et par des ganglions juxta hilaires.

4) CONCLUSION.

Nous avons vu les éléments dont nous disposons pour prévoir le plus précocement possible la reprise évolutive de la leucémie myéloïde et combien le diagnostic peut en être parfois délicat. Clinique et laboratoire ne sont pas toujours entièrement d'accord. Il ne faut pas croire qu'il y a parallélisme entre l'acutisation et l'augmentation des leucoblastes dans le sang. Le plus souvent, c'est la myéloblastose qui est en retard sur les manifestations cliniques (G. Marchal).

Ainsi, grâce à un diagnostic précoce et à un traitement rationnel, on pourra stopper quelques poussées ; car le tableau s'étant confirmé on est débordé par une série d'accidents dramatiques incontrôlables.



B. - MORT DES LEUCEMIES MYELOIDES AIGUES OU ACUTISEES.

La transformation aiguë confirmée, le malade étant hospitalisé, la mort peut survenir en 15 jours ou en 3 semaines, dans les cas irréductibles à toute thérapeutique, quelquefois l'évolution se précipite en 3 ou 4 jours, lors d'hospitalisations tardives.

1) EN DEHORS DE L'ATTEINTE D'UN ORGANE VITAL.

a) Les hémorragies.

Les perturbations biologiques qui correspondent aux hémorragies sont :

- un signe du lacet positif, très fréquent ;
- un temps de saignement prolongé dans presque tous les cas ;
- la thrombopénie est quasi constante, autour de 80.000 et même à moins de 50.000, s'accompagnant de l'irrétectibilité du caillot. Elle constitue un des principaux facteurs de gravité ;
- le temps de coagulation est normal. Le taux du complexe prothrombinique s'abaisse autour de 50 % ;
- la consommation de prothrombine est imparfaite ;
- la tolérance à l'héparine est fortement perturbée ;
- la thrombodynamogramme montre l'allongement de r) et surtout de k). La constante dynamique a) est fortement abaissée. Dans l'ensemble le diagramme est allongé.

Le siège des hémorragies mortelles est des plus variable ; elles sont au premier plan par leur fréquence.

Il s'agit d'hémorragies muqueuses multiples incoercibles, d'hémorragies viscérales cataclysmiques. Souvent **d'hémorragies cérébrales** avec coma et hémiplégie, **d'hémorragies méningées** avec convulsions ou contractures.

On découvre souvent à l'autopsie un **purpura viscéral** fait d'un piqueté dense ou de taches ecchymotiques, localisé à un organe ou disséminé : à la muqueuse gastrique, aux intestins, aux reins, au foie, à l'épicarde des **surrénales**, responsables de grands collapsus, de décès inexpliqués.

b) **L'anémie :**

La déglobulisation est la règle. Toutefois, elle paraît moins intense et systématique que lors des leucoses aiguës primitives.

Par ailleurs, les transfusions luttent souvent efficacement contre ces anémies, et l'on voit des malades décéder avec un chiffre voisin de 5.000.000.

Sur huit cas observés, nous avons trouvé à leur examen d'entrée, avant traitement :

- 2 cas à 4.500.000 hématies
- 1 cas à 4.000.000
- 2 cas à 3.500.000
- 1 cas à 3.000.000
- 2 cas à 2.000.000.

Il semblerait donc que l'étouffement de l'érythropoïèse médullaire par le processus leucosique soit moins marqué.

Il est des cas d'anémie hémolytique. Le Professeur Marchal et G. Duhamel en ont observé deux au cours de cryptoleucose à mégacaryocytes, dont l'un mourut avec 880.000 globules rouges.

Dans d'autres cas, ces anémies s'accompagnent de splénomégalie importante, souvent augmentée par des **infarctus spléniques**. Ceux-ci deviennent des foyers d'une abondante macrophagie, d'une érythrophagocytose.

c) **Les phlébites :**

Ce sont des phlébites vraies, dues à la stase et à l'infection, et peuvent déterminer des embolies pulmonaires. Leur traitement est difficile, vu les dangers des anticoagulants chez ces malades par ailleurs hémorragiques.

d) **Les infections :**

Nous n'y reviendrons pas, mais nous voudrions insister sur les dangers de certains traitements sur le déclenchement et la diffusion de ces infections.

Lorsqu'une infection aiguë se déclenche au cours d'un traitement par la cortisone, on se trouve pris entre deux feux, d'autant que l'on hésite toujours à interrompre le traitement en cours.

Toutefois, même l'antibiothérapie ne parvient pas toujours à enrayer l'infection.

Chez l'un des malades du Professeur Marchal, en poussée aiguë initiale, mis à 200 mg. de cortancyl, le taux des myéloblastes était

passé de 60 à 5 % lorsque survint un volumineux abcès de la cuisse. Malgré le traitement antibiotique intensif, d'autres abcès apparurent, ainsi que des douleurs articulaires et le malade mourut en trois jours dans un tableau de septicémié.

Parmi les effets indésirables de la corticothérapie, soulignés par G. Marchal, on peut voir également des poussées évolutives de tuberculose méconnue et découvrir à l'autopsie une tuberculose miliaire polyviscérale.

De même l'association d'antibiotiques et de cortisone peut donner un **muguet buccal** particulièrement sévère, tendant au développement, à l'extension vers l'œsophage, parfois avec hémoculture positive et septicémie mortelle. La nystatine coupe court à cette diffusion.

2) **ATTEINTE D'UN ORGANE VITAL PAR LE PROCESSUS LEUCOSIQUE,**

a) **Atteinte rénale :**

Du vivant du malade, les signes de cette atteinte sont rares et discrets.

Une albuminurie isolée est le signe le plus fréquent, elle n'est jamais très abondante.

Sont rarement observés : l'hématurie, en dehors du syndrome hémorragique, l'anurie, les œdèmes.

L'hyperazotémie est un peu plus fréquente.

Nous en avons observé un cas avec œdème des membres inférieurs chez un sujet de 79 ans, la vérification n'ayant pas été faite.

Avec les traitements par la cortisone, les cas d'urémie terminale tendent à augmenter.

En dehors de quelques cas isolés, l'atteinte rénale a d'ailleurs été peu étudiée. Etant donné la discrétion de ses signes, il faudrait pratiquer davantage d'examen systématiques des fonctions rénales.

Car, à l'opposé, les documents nécropsiques abondent.

On peut voir parfois une hypertrophie énorme des deux reins, ou encore de volumineux infarctus avec foyer de nécrose comme dans l'un des cas observés.

Dans d'autres cas, l'histologie seule apporte confirmation en montrant d'abondantes infiltrations leucoplastiques interstitielles avec intégrité habituelle des glomérules et des tubules, ou de multiples petites suffusions hémorragiques.

b) Atteintes du système nerveux :

Qu'elles surviennent au cours d'un épisode chronique ou aigu, qu'elles soient révélatrices ou non, ces atteintes paraissent importantes à considérer car elles précèdent le plus souvent de peu la fin du malade et font partie des signes de fâcheux pronostic que nous avons étudié.

Une bonne part des complications survenues sont sous la dépendance des hémorragies.

Les autres peuvent être dues :

- soit à des dégénérescences médullaires que Stursberg, Fiesinger, Olmer et Paillass, attribuent essentiellement à des thromboses leucémiques artérielles ;
- soit à des infiltrations leucémiques.

Dans un cas de P.-E. Weil, la moelle était engainée presque complètement par un épaississement méningé contenant des cellules leucémiques.

Dans un cas de H. Roger et H. Gastant, on trouvait une infiltration périurale de myéloblastes, localisée à la région D10 L2.

La clinique est très polymorphe. On observe surtout des hémiplegies, des paraplégies survenant progressivement. Les nerfs périphériques peuvent aussi être atteints. Mais dans ce cas l'évolution n'est pas toujours écourtée.

c) Atteinte cardiaque ;

Elle est plus fréquente qu'on ne le pense habituellement.

Il convient de distinguer :

— Des manifestations d'emprunt en rapport :

- soit avec l'anémie : souffle systolique de localisation variable, galop présystolique témoin d'une «myocardie anémique» ;
- soit avec un épanchement péricardique. Signes d'ischémie-lésion antérieure avec bas voltage électrocardiographique, comme le Professeur Marchal l'a observé dans deux cas ;
- ou avec une poussée de purpura au niveau des oreillettes, donnant une arythmie complète ;
- ou encore avec un collapsus donnant des signes d'ischémie, ondes T négatives dans toutes les déviations.

— Des altérations spécifiques de l'infiltration leucoblastique.

Cliniquement, on observe des troubles du rythme, variables d'un jour à l'autre, des blocs auriculo-ventriculaires, blocs de branches de degré divers.

L'examen histologique montre parfois les leucoblastes s'insinuant entre les fibres myocardiques, sans les dissocier, donnant un aspect « en défilé ».

Les signes cliniques sont très discrets.

Parfois, les amas leucoblastiques dissocient les fibres. Ils siègent électivement sur le faisceau **de His** depuis le nœud de Tawara jusqu'aux divisions des branches dans le myocarde.

C'est dire, là encore, l'intérêt d'électrocardiogrammes systématiques répétés.

d) **Atteintes des surrénales :**

La mort par destruction des surrénales paraît assez rare. Toutefois, elles sont trop souvent négligées lors des examens post mortem, malgré l'intérêt des répercussions de la corticothérapie et la fréquence des hémorragies.

Le collapsus est assez fréquent à la période terminale, et il faut l'expliquer par des suffusions hémorragiques, ou par des infiltrations myéloblastiques massives des surrénales.

Nous ne pouvons qu'insister sur l'intérêt de leur étude, venant éclaircir quelques décès de cause obscure.

e) **Chlorome secondaire :**

L'apparition de chlorome est rare. On n'en connaît que quelques observations.

Dans le cas de Pagniez Corte et Ravina, l'apparition des masses périostées multiples au niveau du crâne, des membres, du palais, des orbites correspondit à la transformation myéloblastique.

Dans le cas de Laubry et G. Marchal, observé chez un radiologiste, le chlorome donnait lieu à d'atroces douleurs osseuses, il a contribué à précipiter l'évolution mortelle.

f) **Atteinte hépatique :**

Dans quelques cas, un ictère peut apparaître, en dehors de l'ictère hémolytique.

Chez un polytransfusé, un ictère doit conduire à une enquête virale (hépatite du sérum homologue).

A l'autopsie, l'infiltration myélocytaire ou myéloblastique est quasi constante.



CONCLUSIONS

Nous venons de faire l'étude des causes de la mort des leucémies myéloïdes. Son intérêt réside surtout, nous semble-t-il, dans le fait qu'il existe schématiquement dans la maladie deux stades, aigu et chronique. **Ils diffèrent :**

1) Par leurs complications.

Il en est certes, des plus fréquentes, que l'on doit redouter tout le long de l'évolution : les infections, les hémorragies, bien que leur aspect ne soit pas tout à fait le même au stade chronique et aigu.

Quant aux accidents veineux, ce sont des oblitérations leucocytaires (caillot blanc) dans la forme chronique, des thromboses vraies dans la forme aiguë.

Ce sont les seules complications à craindre dans la forme chronique, à part de rarissimes ruptures de la rate et les accidents imputables au traitement.

Dans la forme aiguë, on assiste à une dissémination générale des cellules malignes ; tous les organes peuvent être envahis, reins, cœur, foie, système nerveux, surrénales. C'est ce qui en fait l'originalité et la richesse clinique.

2) Par leur pronostic.

Au stade chronique, la mort est relativement rare. L'acutisation est souvent fatale.

3) Par leur traitement.

Essentiellement myéleran ou radiothérapie dans la forme chronique, transfusions, corticothérapie, 6 mercaptopurine au stade aigu.

C'est pourquoi il nous a paru particulièrement intéressant d'étudier les modes de passage entre les deux stades de la maladie. Pour juger du stade évolutif, on s'appuiera :

a) Sur la durée de l'évolution,

Car s'il existe des formes à marche rapide, plus souvent les poussées précoces peuvent être stoppées, les poussées tardives sont, de règle, fatales.

b) Sur le laboratoire,

Il emporte le diagnostic quand il montre une poussée de myéloblastes ou une poussée de basophilie.

c) Sur la clinique avant tout,

Elle prédomine sur le microscope, car on sait l'existence de leucémies myélocytaires pures aiguës, de cryptoleucoses à mégacaryocytes, que le seul frottis sanguin ne décèle pas le retard des signes paracliniques.

L'attention peut être attirée surtout par l'altération de l'état général, la fièvre, l'exagération de la splénomégalie, l'apparition de ganglions, d'hémorragies, plus rarement par des localisations cutanées, des douleurs osseuses.

Les armes dont nous disposons, quoique modestes, sont dangereuses et difficiles à manier. Tenter de les utiliser avec le maximum d'efficacité au moment opportun, tel est le but que l'on peut se fixer actuellement. On recule ainsi de plus en plus l'échéance de la mort.

Vu le Doyen :

M. BINET

Vu le Recteur :

M. SARRAILH

Vu le Président :

M. MARCHAL.

A handwritten signature in dark ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized, somewhat abstract shape.

B I B L I O G R A P H I E

- AGUSTONI C.-B. - TABOADA F.-F. et CABRINI R.-L. — Leucémie myéloïde à début paraplégique. (Preuva Med. Argent. 2 Mars 1956, 43, n° 9 - 740 - 744.)
- AUBERTIN. — Leucémie myéloïde. (Encycl. Méd. Chir. Sang I - 13011 - 13012.)
- BAKALOS D. et KATSIROUMBOS P. — La conception de la leucémie myéloïde aiguë. (Acta Med. Scand. 15 Oct 1949, 135, n° 5 - 326 - 338.)
- BENHAMOU E. - HUGUENIN A. - ALBON A. et AKOUN G. — Evolution d'une leucémie myéloïde chronique après splénectomie pour rupture spontanée de la rate. (Algérie Méd. Mai 1954, 60, n° 5 - 401 - 403.)
- BERNARD J. et SELIGMANN M. — Le traitement des leucoses par la 6 mercaptopurine. (Sem. Hôp. Paris 10-14 Août 30, n° 50 - 51 - 2971 - 2977.)
- BERNARD J. - BILSKI - PASQUER G. et DELTOUR G. — Etude de l'action des doses massives de cortisone sur les leucémies myéloïdes en transformation myéloblastiques. (B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 24 Mai - 4 Juin 1954, 70, n° 17-18-579 - 589.)
- BETHOUX L. - SEIGNEURIN R. et CAU G. — Un cas de leucémie myélogène sous splénomégalie à évolution rapidement mortelle. (Sang 1951, 22, n° 1 - 76 - 77.)
- BOUSSER J. — Thrombocytémie au cours d'une leucémie myéloïde en transformation aiguë. (Sang 1957, 28, n° 3 - 259.)
- BOUSSER J. — Les leucémies aiguës et subaiguës à myélocytes. (Paris Méd. 10 Juil. 1945, n° 19 - 211 - 225.)
- BOUSSER J. — A propos d'un cas de leucémie myéloïde aiguë sous splénomégalie. (Sang 1947, 18, n° 6 - 338 - 341.)
- BOULET P. - SERRE H. - MIROUZE P. — Myéloblastose aiguë avec protéinurie massive et anurie terminale. (B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris 13-20 Nov. 1933 - 69 - 938 - 943.)
- BURCHENAL J.-H. - KARNOFSKY D.-A. - MURPHY L. - ELLISON R.-R. — Valeur clinique de la 6 mercaptopurine dans le traitement des leucémies. (Am. J. Méd. Sc. Oct. 1953, 228, n° 4 - 371 - 377.)
- CAPONE M. - ROSSI ESPAGNET A. et RUGGERI P. — Agammaglobulinémie chez un malade atteint de leucémie, myéloïde chronique. (Policlinico 22 Août 1955, 62, n° 34 - 1125-1131.)

- CAYLA A. - BOUSSER J. - DE MONTIS L. — Un cas de leucémie aiguë leucopénique à myélocytes. (Sang 1946, 17, n° 2 - 79 - 83.)
- CHAREST L.-R. et HOLT Cl. — Leucémie myélogène aiguë simulant une appendicite aiguë. (J. Int. Coll. Surg. av. 1952, 17, n° 4 - 445 - 448.)
- CHEVALLIER J. — Les hémorragies des leucémies myéloïdes. (Bull. Acad. Nat. Méd. 9-10 Nov. 1953, 137, n° 32-33-528-533.)
- COOPERBERG A.-A. et NEIMAN M.-A. — Fibrinogénopénie et fibrinolyse dans une leucémie myéloïde aiguë. (An. Int. Méd. Mars 1955, 42, n° 3 - 706 - 711.)
- DANOPOULOS et ANGELOPOULOS B. — Sur un cas particulier de leucémie myéloïde aiguë ayant évolué sous la forme clinique d'une cirrhose du foie. (Sang 1953, 24, n° 3 - 280 - 282.)
- DASSES J.-O.-D. et LEVENE Cl. — Leucémie myéloïde aiguë signant une sinusite frontale aiguë. (J. Laryng. Otol. Oct. 1955, 69, n° 10, 681 - 684.)
- DRUEZ G. et DUSTIN P. — Un cas de leucémie aiguë à polynucléaires. (Sang, 1958, 29, n° 6 - 511 - 516.)
- EMIL-WEIL P. — La leucémie aiguë est la fin naturelle des leucémies myéloïdes. (Presse Méd. 30 Mars 1946, 197 - 199.)
- FACCHINI G. et TUCCI G. — Singuliers aspects pathogéniques du syndrome hémorragique dans les myéloses leucémiques chroniques : altération du facteur IX et fibrinolyse excessive (à propos de deux observations cliniques). (Hématologica 1958, 43, n° 10, 925 - 946.)
- FRANK E. — Extrême prolifération ganglionnaire aiguë généralisée comme terme final de la leucémie myéloïde chronique. (Sem. Hôp. Paris, 2 déc. 1951, 27, n° 89, 3551 - 3557.)
- FRUHLING L. - BLUM J. P. et MANTZ J.-M. — Leucémie myéloïde aiguë à tumeurs, premier symptôme : hémorragie génitale par infiltration leucémique du col utérin. (Strasb. Méd. Juil. 55, 6, n° 7 - 428.)
- FREEMAN H.-E. et KOLETSKY. — Lésions cutanées au cours des leucémies. (Arch. of derm. Août 1939, 40, 218 - 240.)
- GIRAUD G. - CAZAL P. - LATOUR H. - IZARN P. - LEVY A. - PUECH P. - BARJOU P. - RIBSTEIN M. — Syndrome hémorragique mortel par fibronolyse aiguë au cours d'une leucose myéloïde. (Montpellier Méd. Déc. 1954, 46, n° 6, 687 - 693.)

- KONECKI J. - ANDREGEVIC M. et STORIC C. — Evolution sarcomateuse d'une leucose myéloïde chronique. (Sang, 1958, 29, n° 1 - 91.)
- MAC DONALD J.-B. et HAMRICK J.-G. — La leucémie aiguë à mégacaryocytes. (Arch. Int. Méd. Janv. 1948, 81, n° 1 - 73 - 84.)
- MAHAIM I. et ROSSIER P.-H. — Leucémie myéloïde aiguë, diathèse hémorragique, bloc auriculo-ventriculaire, lésion du tissu spécifique. (Cardiologia 1949-50, 15, n° 3-5 - 196-208.)
- MARCHAL G. et MALLET L. — Sur les leucémies myéloïdes aiguës. (Sang 1946, 17, n° 2, 83 - 92.)
- MARCHAL G. — Comment meurent les leucémiques? (L'Hôpital Mars 1959 (Hors série), n° 692 bis, p. 167 - 173.)
- MARCHAL G. — Leucémie aiguë. Formes hématologiques. (Encycl. Méd. Chir. Sang I - 13016 B, 3 - 7.)
- MARCHAL G. — Leucémie myéloïde. Traitement. (Encycl. Méd. Chir. Sang I - 13012 B. 50 - 1 - 9.)
- OLMER J. et BOURDOURESQUE. — La fièvre dans la leucémie myéloïde. Les formes intermédiaires entre la leucémie myéloïde et la leucémie aiguë. (Annales de Médecine 1937 41, n° 4 - 265 - 290.)
- PELNER L. - FOWLER G.-A. et NANTS H.-C. — Action des infections intercurrentes et de leurs toxiques sur l'évolution des leucémies. (Acta Med. Scand (Suppl. 338) 1958, 32.)
- POINSO R. - BOUDIL J.-N. - PAYAN H. et REDON M. — Les leucoses aiguës dites myélocytaires. (Sem. Hôp. Paris, 10 Fév. 1953 - 29, n° 10 - 466 - 472.)
- ROGER H. et GASTAUT H. — Compression lente de la moelle dorso-lombaire par un infiltrat pseudo tumoral péri-dural au cours d'une leucémie aiguë myélocytaire. (Sem. Hôp. Paris 21 Juil. 1947, 23 - n° 27 - 1703 - 1707.)
- ROTH H. — Leucémie myéloïde aiguë. (J. A. Dent. AsNs. Janc. 1955, 50 - n° 1 - 68 - 70.)
- SIGNORELLI S. et TROPEANO L. — La myélose aiguë leucopénique (Haematologica 1956, 41, Suppl. 1243 - 1268.)
- TRAVERSO R. et MARIJO S. — Leucémie myéloïde aiguë à localisation cutanée. (Haematologica 1955, 30, n° 3 - 193-202.)
- WALSH J. C. et MEDLAR E.-M. — Leucémie myéloïde aiguë. (Am. J. Cancer Déc. 1940, 40, n° 4 - 447 - 457.)

— Georges DUMONT —
155, rue Nationale, 155
P A R I S — (XII^e)

— 1959 —